

ANEXO I

**LISTA DE LOS NOMBRES, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS DEL MEDICAMENTO,
VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

Estado Miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Marca de fantasía	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración
Austria	Baxter Vertriebs GmbH Landstraßer Hauptstraße 99/Top2A 1031 Wien Austria	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal
Bélgica	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal
Dinamarca	Baxter A/S Gydevang 43 3450 Allerød Denmark	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal
Finlandia	Baxter Oy P.O. Box 270 Valimotie 15A 00381 Helsinki Finland	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal
Francia	Baxter S.A.S 6 av. Louis Pasteur 78310 Maurepas France	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal
Alemania	Baxter Deutschland GmbH Edissontrasse 3-4 85716 Unterschleissheim Germany	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal

Grecia	Diophar A.E. Kiphissias 368 15233 Halandri Athens Greece	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal
Irlanda	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal
Italia	Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria 20 00144 Roma Italy	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal
Luxembourgo	Baxter S.A. Boulevard R. Branquart 80 7680 Lessines Belgium	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal
Holanda	Baxter B.V Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht The Netherlands	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal
Portugal	Baxter Médico Farmacêutica Lda Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10 2710-089 Sintra Portugal	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal

España	Baxter S.L Poligono Industrial Sector 14 c/Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) España	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal
Suecia	Baxter AB Box 63 16494 Kista Sweden	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal
Reino Unido	Baxter Healthcare Ltd Caxton Way, Thetford IP24 3SE United Kingdom	Extraneal	Icodextrina 7,5%	Solución para diálisis peritoneal	Vía intraperitoneal

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS PRESENTADAS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE EXTRANEAL

Introducción

Extraneal es una solución isotónica de icodextrina al 7,5%. El producto contiene también como principios activos lactato de sodio, cloruro de sodio, cloruro cálcico y cloruro magnésico. Se presenta en forma de solución estéril en bolsas de 1,5, 2,0 y 2,5 litros y está indicado para diálisis peritoneal.

Extraneal está recomendado como sustitución diaria de un único intercambio de glucosa, como parte de un régimen de diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o de un régimen de diálisis peritoneal automatizada (DPA) para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica, particularmente en pacientes que han perdido ultrafiltración con soluciones de glucosa, ya que puede prolongar el tiempo en tratamiento de DPAC en dichos pacientes.

Ante el aumento de los casos de peritonitis aséptica (PA) notificados en 2002 y posteriormente en 2007, Baxter se comprometió con el Estado miembro de referencia (Reino Unido) a modificar la autorización de comercialización para incluir el ensayo de peptidoglucanos (PG) en las especificaciones del medicamento. En consecuencia, se presentó una solicitud de variación para actualizar las especificaciones del producto terminado con la inclusión del ensayo de peptidoglucanos. Hasta entonces, este límite no formaba parte de las especificaciones del producto terminado.

El Reino Unido como Estado miembro de referencia había puesto claramente de manifiesto las limitaciones asociadas al método propuesto, ya que no tenía sensibilidad suficiente para controlar debidamente el contenido de PG en el producto terminado, teniendo en cuenta que el límite propuesto de PG en el producto terminado era mayor que el contenido de toxinas observado en los casos de PA notificados en 2007. Los Países Bajos llamaron la atención del Reino Unido, casi al final del procedimiento, por la existencia de una versión más sensible del método SLP (SLP-HS) que podría detectar valores de PG de hasta 0,5 ng/ml en el producto terminado. Además, los Países Bajos solicitaron que se mejorara el proceso de fabricación del principio activo (icodextrina) para limitar la posible contaminación futura con peptidoglucanos y la consiguiente aparición de peritonitis estéril. Ambas cuestiones se consideraron riesgos potenciales graves para la salud pública y motivaron el inicio del procedimiento de arbitraje.

Al no haber llegado los Países Bajos a un acuerdo el 9 de julio de 2009 sobre el proyecto de decisión del EMR, se remitió el asunto al CHMP de conformidad con el artículo 6, apartado 12, y el 23 de julio de 2009 se inició el procedimiento de arbitraje con la aprobación de una lista de preguntas del CHMP a los TAC.

Cuestiones relativas a la calidad

La investigación reveló que la presencia de concentraciones elevadas de peptidoglucanos (PG) en los lotes de Extraneal se asociaba a los casos notificados de peritonitis aséptica. Todos los lotes se fabricaron con icodextrina suministrada por el mismo fabricante. Los peptidoglucanos se producen como consecuencia de la destrucción de la pared celular de las bacterias termófilas grampositivas que se encuentran habitualmente en la maltodextrina, un derivado del almidón de maíz utilizado como materia prima para la fabricación de icodextrina.

Se evaluó el método de análisis propuesto para determinar el contenido de peptidoglucanos (PG) en el producto terminado, que es el método del plasma de larvas de gusano de seda de Wako (SLP). La conclusión fue que ese método analítico no era capaz de detectar el contenido de PG con precisión, exactitud y uniformidad, por lo que no servía para establecer el límite propuesto en el producto terminado. Si se controla el principio activo, se puede conseguir un control más estricto de los PG presentes en el producto terminado. Tradicionalmente, la causa de la peritonitis inducida por PG se ha vinculado siempre a la contaminación del principio activo. Así pues, el control del principio activo

probablemente limitaría la aparición de peritonitis y garantizaría un mejor control del producto terminado. La variación para incluir un límite para los PG en el producto terminado se consideró beneficiosa ante la posibilidad de un aumento inesperado de PG en el producto terminado.

Los límites propuestos por el solicitante fueron mayores que los valores de PG observados en los casos de PA notificados en 2007; por lo tanto, había pruebas clínicas de que el límite propuesto para las especificaciones del producto terminado era demasiado alto. Se ha sabido que existe un método analítico más sensible, el ensayo de plasma de larvas de gusano de seda de alta sensibilidad (SLP-HS) de Wako (SLP-HS), que detecta cantidades más pequeñas de PG (de hasta 0,5 ng/ml) en el producto terminado. Por consiguiente, se pidió al solicitante que estableciera límites aceptables para los PG con el método mejorado.

Baxter accedió a fijar un límite de especificación más estricto para PG en el producto terminado, junto con un límite menor de PG en el principio activo, para dejar unos márgenes de seguridad suficientes para los pacientes. Además, el nuevo método SLP-HS se introducirá a finales de diciembre de 2009.

En vista de las circunstancias, el límite propuesto para los peptidoglucanos en el principio activo se consideró aceptable hasta el final del año. Se corresponde con el límite de cuantificación del ensayo SLP actual. Se espera que el contenido de peptidoglucanos en el medicamento se controle indirectamente, y el principio activo parece ser actualmente la única fuente de esa contaminación. No obstante, para descartar la posibilidad de contaminación con PG de fuentes distintas del principio activo, se deben controlar las concentraciones de peptidoglucanos al nivel más bajo posible también en el medicamento.

Además, el TAC se comprometió a introducir el ensayo SLP-HS más sensible antes de final del año para controlar mejor la calidad del principio activo y del producto terminado. Debería permitir un contenido de peptidoglucanos en el medicamento suficientemente bajo desde el punto de vista químico-farmacéutico y toxicológico.

Por otro lado, al no haberse podido mejorar el proceso de fabricación a corto plazo del principio activo en uno de los centros de fabricación autorizados en la actualidad, ese centro se retirará a finales de año del mercado europeo y a finales del año próximo de todo el mundo. El problema se ha resuelto desde el punto de vista químico-farmacéutico. Ahora bien, considerando la reducción del riesgo que se consigue con medidas mitigadoras, el TAC debe hacer todo lo posible por minimizar los problemas de disponibilidad. Es inaceptable que no se atienda la demanda de los pacientes. El TAC debe hacer todo lo posible por mejorar la producción de forma que se garantice la disponibilidad.

La conclusión general es que el plan propuesto y presentado por Baxter es aceptable. El TAC ha accedido a adoptar el método de mayor sensibilidad antes del plazo establecido y a dejar de usar el principio activo procedente del centro de fabricación que no ha podido mejorar el proceso de fabricación.

En el momento del dictamen del CHMP, quedaban sin resolver algunas cuestiones menores de calidad, que no influyen en la relación entre beneficio y riesgo del producto. El solicitante envió una Carta de Intenciones y se comprometió a resolver dichas cuestiones como una Medida de Seguimiento después del dictamen, en el plazo de tiempo acordado.

ANEXO III

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO,
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Los textos válidos de ficha técnica o resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto son las versiones finales archivadas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación.

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deberán asegurarse de que las siguientes condiciones relacionadas con aspectos de la calidad sean cumplidas por los titulares de la autorización de comercialización en el plazo de tiempo acordado:

- las modificaciones para adjuntar el nuevo método SLP-HS y los límites al principio activo y a las especificaciones del producto terminado deberán presentarse antes de que finalice el mes de diciembre de 2009;
- la fábrica de Roquette Frères para el principio activo será retirada de las licencias de la UE a través del procedimiento apropiado de modificación en febrero de 2010.